

MTA DOKTORA PÁLYÁZAT

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

AGYDAGANATOK KÉPFÚZIÓ VEZÉRELT BRACHYTERÁPIÁJA

DR. MED. HABIL. JULOW JENŐ



**Szent János Kórház
Budapest 2007**

TARTALOMJEGYZÉK

1. A KITŰZÖTT KUTATÁSI FELADAT ÖSSZEFOGLALÁSA	5
1.1 Fogalmak, tudományos előzmények	5
1.2 A vizsgálatok célkitűzései	6
2. A BETEGEK ÉS A FELDOLGOZÁS MÓDSZEREI	7
2.1 ^{90}Y kolloid besugárzás hatásának vizsgálata cisztás craniopharyngeomák esetében.	8
2.2 ^{125}I sugárforrással történő szövetközi besugárzás módszere	8
2.2.1 Inoperábilis gliomákban	8
2.2.2 Agytörzsi tumorokban	9
2.2.3 Meningeomákban	9
2.2.4 Pinealis parenchymális daganatokban	9
2.2.5 Acusticus neurinomákban	9
2.3 A képfúziós eljárás módszere sztereotaxiás agyműtéteknél	9
2.3.1 Intraoperatív képfúzió a sugárforrások elhelyezésének ellenőrzésére	9
2.3.2 A ^{125}I brachyterápia következményeinek volumetriás vizsgálatainak módszere	10
2.3.3 ^{125}I sztereotaxiás brachyterápia és a lineáris gyorsítóval végzett sugársebészeti eljárás dózis eloszlásainak és sugárbiológiai hatásosságának összehasonlítása	10
2.4 Hisztológiai változások vizsgálati módszerei	10
2.4.1 Craniopharyngeomás ciszta képződés és az ^{90}Y besugárzás utáni zsugorodás vizsgálati módszerei	10
2.4.2 Késői agyi radionekrózis kialakulásának vizsgálati módszere	11
2.4.3 A mikrogliá/ makrofág rendszer reakcióinak vizsgáló módszerei low grade gliomák interstitialis ^{125}I besugárzásakor	11
3. A TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA, A TUDOMÁNYÁG FEJLŐDÉSÉNEK ELŐSEGÍTÉSE	12
3.1 Craniopharyngeomás ciszták ^{90}Y besugárzásának eredményei	12

3.2	Agydaganatok képfúzió vezérelt ^{125}I brachyterápiájának eredményei	13
3.2.1	Inoperabilis gliomákban	13
3.2.2	Agytörzsi tumorokban	13
3.2.3	Meningeomákban	13
3.2.4	Pinealis tumorokban	13
3.2.5	Acusticus neurinomákban	13
3.3	Képfúzió vezérelt interstitialis besugárzás eredményei	14
3.3.1	Az interstitialis besugárzás előtt végzett képfúzió jelentősége	14
3.3.2	Intraoperatív képfúzió eredményessége a sugárforrások elhelyezésének ellenőrzésére.	14
3.3.3	Az interstitialis besugárzás után végzett képfúzió jelentősége	15
3.3.3.1	Gliomák ^{125}I brachyterápiája utáni változások volumetriás elemzésének eredményei.	15
3.3.4	^{125}I brachyterápiás és sztereotaxiás LINAC sugársebészeti besugárzási tervek dozimetriai összehasonlításának eredményei	15
3.4	Hisztológiai elváltozások	16
3.4.1	A craniopharyngeomás ciszta képződés mechanizmusa	16
3.4.2	Az ^{90}I besugárzás következményei. A ciszta zsugorodás mechanizmusa	16
3.4.3	A késői radionekrózis szövettani vizsgálatának eredménye	16
3.4.4	A mikrogliá/makrofág rendszer reakciója gliomák interstitialis ^{125}I besugárzás hatására létrejövő szöveti válaszban	17
3.5.	A tudományos eredmények összefoglalása	17
4.	A MUNKA TÉMAKÖRÉBŐL KÉSZÜLT PUBLIKÁCIÓK	20

GYAKORIBB RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CRF -craniopharyngeoma

CCRF- cisztás craniopharyngeoma

⁹⁰Y- ⁹⁰Ittrium- szilikát kolloid oldat

¹²⁵I - ¹²⁵Jód sugárforrás („seed”, pálcika)

II v IB- interstitialis irradiáció v besugárzás

ICB – intracavitalis (üregi) besugárzás

BT – brachyterápia

CI - lefedési index

CT – komputertomográf

DVH - dózis-térfogat hisztogram

EI - külső térfogati index

HI - relatív dózis homogenitási index

LINAC - lineáris gyorsító

SRS - sztereotaxiás sugársebészet

LQ modell – lineáris quadratikus modell

MRS - MR Spektroszkópia

FMR - funkcionális MR

SPECT - single photon emission tomograph

PET - pozitron emissziós tomograph

PPD - pinealis parenchymális daganat

PRD - pinealis régió daganat

PTV – tervezési céltérfogat

V_{ref} - a referenciadózis által besugarazott térfogat

3 D – három dimenzió

PAS – perjódsavas, Shiff f. mukopoliszaharid festés

TEM – transzmissziós elektron mikroszkóp

HID – high iron diamin (nyákfestés)

VP - ventriculo peritonealis shunt

HDR AL - high dose rate after loading, nagy dózisteljesítményű utántöltéses besugárzás

LGG - low grade glioma

HGG - high grade glioma

1. A KITŰZÖTT KUTATÁSI FELADAT ÖSSZEFOGLALÁSA

1.1 Fogalmak, tudományos előzmények

A radioizotópok neuro-onkológiában való alkalmazása sejtpusztító hatásukon alapszik.

A **sztereotaxiás műtéttel** az agy és a daganat képkalkotó eljárásokkal megjelenített és megcélzott területeiből, vektor geometriai szabályok alapján, célzó készülék segítségével, szövettani minta vehető és oda **sugárforrás helyezhető** nagy pontossággal és kis kockázattal. A sztereotaxiás műtét és besugárzás a beteg számára egy idegsebészeti műtétnél összehasonlíthatatlanul kisebb megterhelést jelent, ezért „inoperábilis” idős és rosszabb állapotú betegeken is indikálható.

A **képfúzió** a CT, MR, MRS, fMR, SPECT, PET, UH, anatómiai atlasz stb. képei közül legalább kettő, sokszor több együttes megjelenítése egy 3D-s sztereotaktikus rendszerben, mely a morfológiai és funkcionális adatok együttes megjelenítésén kívül az időbeli eltérések vizsgálatát is lehetővé teszi. Bármelyik modalitásra manuálisan bevitt adatok (tumor kontúr, besugárzás tervek és az izodózis térfogatok, a normál szövetek és a kritikus szervek képi adatai) 2 és 3D-ban egyik vizsgálat képeiről a másikra szabadon átvihetők. Az eljárás alkalmazható a sugárforrás behelyezése előtt, a műtét közben és a posztoperatív időszakban.

A **brachyterápia** (közel besugárzás) a daganatba vagy a daganat közelébe - többnyire operatív úton behelyezett - sugárforrással történő irradiáció. A radioaktív forrás behelyezése történhet magába a daganat szövetbe, ez az **interstitialis brachyterápia**. A testüregekbe vagy a daganat cisztába v. cisztáiba juttatott sugárforrásokkal végzett sugárterápia az **intracavitális brachyterápia**. Ha a sugárforrást nem vesszük ki a daganatból **permanens**, ha megadott idő után onnan eltávolítjuk **időleges (temporary)** besugárzásról van szó.

Az eljárásnak az a legfőbb előnye, hogy az ép agyszövetet a sugárzástól megkíméli, ugyanis a sugárzás intenzitásának a távolság négyzetével arányos csökkenése következtében a sugárforrás környezetében a dózis gradiens (fall off) meredek. Az **LDR-** sugárzás 0,3-0,6 Gy/min dózissal, napokig, néha hetekig tartó, a **VLDR-BT** (very low dose rate brachyterápia) 0,05-0,1 Gy/min dózissal 1,5-2,5 hónapig tartó sugárkezelést jelent.

A **konformalitás** azt jelenti, hogy a meghatározott izodózis térfogat 3D-ben mennyire illeszkedik a céltérfogathoz. A konformalitás a sugárforrás geometriájának és a besugárzás idejének változtatásával biztosítható.

A digitális képalkotó eljárások és a sztereotaxiás rendszerek integrálása lehetővé tette a sugárforrásoknak a LINAC és a ⁶⁰Co pontosságával vetekedő elhelyezését a céltérfogatba. Értekezésünk ilyen irányú, nemzetközileg is elsőként végzett tevékenységünket mutatja be.

1.2 A vizsgálatok célkitűzései:

A kitűzött kutatási feladatok rövid összefoglalása:

1.1 Célul tűztük ki a cisztás craniopharyngeomás betegeken ⁹⁰Y szilikát és citrát kolloid oldattal létrehozott intracavitalis besugárzás meghonosítását és eredményességének vizsgálatát. Továbbá a ciszták zsugorodásának időbeli, objektív meghatározását.

1.2 ¹²⁵I interstitialis (szövetközi) besugárzás meghonosítását és eredményességének vizsgálatát agydaganatos betegeken. E műtéteket és vizsgálatokat: 1.2.1 Inoperabilis low és high grade gliomákon; 1.2.2 Agytörzsi tumorokon; 1.2.3 Meningeomákban; 1.2.4 Pinealoblastomákban; 1.2.5. Acousticus neurinomákban végeztük.

A módszer technikai továbbfejlesztésén túl (képfúzió vezérlés) célul tűztük ki a betegek ellenőrzésekor a szövetközi besugárzást követő túlélés vizsgálatát, a komplikációk kezelését és a szöveti elváltozások képalkotó eljárásokkal, szövettani és immunhisztokémiai módszerekkel történő elemzését.

1.3 A képfúziót nemzetközileg elsőként alkalmaztuk agydaganatok szövetközi besugárzásnak vezérlésére és ellenőrzésére. Célul tűztük ki alkalmazhatóságának vizsgálatát agydaganatok brachyterápiája során, műtétek előtt, alatt és hónapokkal, sőt évekkel a besugárzás után a betegek kontroll vizsgálatakor.

1.3.1 Műtétek előtt a céltérfogat pontosabb meghatározását értük el.

1.3.2 Műtétek alatt az intraoperatív CT-CT képfúzió segítségével a behelyezett katéterek és sugárforrások 3D térbeli lokalizációjának, illetve a sugárforrás behelyezésekor fellépő esetleges pontatlanság korrigálásának lehetőségeit vizsgáltuk.

1.3.3 Célul tűztük ki a besugárzás után a gliomák képalkotó eljárásokkal történő vizsgálatát esetleges térfogat változások kimutatására. Ezen belül elsősorban a low grade gliomák, szövetközi besugárzása után, a sugárzás következményeit: a nekrozist, reaktív gyűrűt és az oedema térfogatát, valamint a dozimetriai adatok kvantitatív összehasonlítását elemeztük képfúzió alkalmazásával. Megkíséreltük meghatározni a daganat nekrozist létrehozó dózis nagyságát.

1.3.4 Célul tűztük ki a ^{125}I sztereotaxiás szövetközi besugárzás és LINAC sztereotaxiás besugárzás dózis-térfogat paramétereinek és az ép szövetekre kifejtett késői sugárbiológiai hatásának összehasonlítását saját eseteinkben.

1.4 Patológiai vizsgálatok

1.4.1 Célul tűztük ki annak a vizsgálatát, hogy miért alakul ki ciszta a craniopharyngeomákban? A stroma degeneratív elváltozásain, a tumoros hámsejtek proliferációján és exfoliációján továbbá a keratin koleszterinné történő átalakulásán kívül van-e szerepe a cisztabennék termelődésében a nyáktermelésnek és az éren keresztüli transsudationak? Vizsgáltuk azt a kérdést, hogy mi a béta sugárzás hatására létrejövő ciszta zsugorodás mechanizmusa?

1.4.2 Célul tűztük ki késői agyi sugár nekrosisban szenvedő és hasonlóan magas dózisu sugárzásnak kitett, de nekrosis nélkül meghalt (agydaganatos) betegek agyának vizsgálatát annak elemzésére, hogy a sugárdózis önmagában okoz-e a radionekrosist?

1.4.3 Célul tűztük ki agyi gliomák ^{125}I interstitialis besugárzása után létrejövő szöveti válasz időbeli változásainak szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatát, különös tekintettel a mikroglia/makrofág rendszer szerepére.

2. A BETEGEK ÉS A FELDOLGOZÁS MÓDSZEREI

Értekezésemet 1975-2006 között végzett műtéteimre és az operált betegek éveken (évtizedeken) át történő klinikai és legalább 3 alkalommal végzett CT/MR ritkábban CT/MR/PET képfúziós kontroll és esetenkénti patológiai vizsgálatainak elemzésére alapoztam. A műtéteket az 1. táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat. 2007. január 1.-ig végzett brachyterápiás műtéteink

Sugárforrás	Daganat típus	Műtét-szám	Beteg-szám
^{90}Y kolloid oldat	Cisztás craniopharyngeoma	94	66
^{90}Y kolloid oldat	Cisztás glioma	21	21
^{125}I rudacskák katéterben	Gliomák és egyéb tumorok	91	73
^{125}I rudacskák katéterben	Szolid craniopharyngeoma	8	8
^{192}Ir HDR AL	Glioblastoma multiforme és cc. metast.	31	29
LINAC (*nem BT műtét)	vegyes	31	29
Összesen		276	226

2.1 ^{90}Y kolloiddal történő intracavitalis besugárzás hatásának vizsgálata cisztás craniopharyngeomákon

2005-ig 66 betegen 94 alkalommal töltöttünk fel craniopharyngeomás cisztákat ^{90}Y szilikát kolloid oldattal. 60 beteg 73 műtétjének adatait tudtuk feldolgozni.

33 férfi és 27 nőbeteget kezeltünk. A betegek median életkora 27.7 min:2.9, max: 67.5 év volt. Az első műtét óta 30 év telt el. Betegeink túlnyomó részét először hagyományos idegsebészeti módszerrel operáltuk (75 műtét, 33 ciszta aspiráció), azok 60 alkalommal egy; 12 alkalommal két; 3 alkalommal három transcranialis ill. transsphenoidalis tumor eltávolításon estek át. Csak 2 betegen volt az ^{90}Y intracavitalis besugárzás az elsődleges beavatkozás. A ^{90}Y irradiáció után 14 alkalommal kellett daganateltávolítást végezni, többnyire a szolid tumor további növekedése miatt, a fent említett megfigyelési időszakban. Az ^{90}Y irradiáció előtt 16, utána 7 shunt műtét történt.

2.2 55 betegen tudtuk a látásfunkciók vizsgálatát (fundus, visus, látótér, agyideg tünetek) a besugárzás előtt és után elvégezni és részletesen elemezni.

2.2 ^{125}I szövetközi besugárzás módszere

2.2.1 Inoperábilis gliomákon. A ^{125}I sugárforrással időleges és kis dózisteljesítményű besugárzást végzünk. (LDR) Az 1996 – 2004 közti időszakban 42 inoperábilis gliomát, 27 (Gr. I-II.) „low grade” (LGG), és 15 „high grade” gliomát (HGG), (10, anaplasticus astrocytoma és 5, glioblastoma multiformet) sztereotaxiás ^{125}I szövetközi besugárzással kezeltünk. A szövetközi besugárzást 11 esetben nem előzte meg műtét, míg 31 esetben azt kiújult gliomák kezelésére alkalmaztuk. A daganat progressziója miatt a betegek három esetben kétszeri, egy esetben háromszori szövetközi besugárzásban részesültek. A gliomák elhelyezkedése 14 esetben frontocentralis, 9 esetben insularis, 6 esetben thalamicus, 3 esetben hypothalamicus, 5 – 5 esetben corpus callosum környéki, illetve agytörzsi elhelyezkedésű volt. A betegek általános állapota Karnofsky 70 és 100 között változott (median 80).

A daganatok interstitialis besugárzását lágy gammasugárzású radioaktív ^{125}I izotóp rudacskákkal (Iodine – 125 Seeds IMC6702, 6711 Nycomed Amersham), úgynevezett „seed”-ekkel (magokkal) végezzük. A sugárforrások egymástól való távolságát a un. Pastyr féle katéterekben, műanyag távtartókkal u.n. „spacerekkel” állítjuk be.

A műtétek elvégzését saját tervezésű, a sugárhygiénés követelmények szerint épített idegsebészeti műtőben végeztük a Leibinger- Fischer cég Riechert - Mundinger féle célzó készülékével.

Posztoperatív neurológiai, szemészeti, CT-MRI és PET kontroll vizsgálatokat általában 3 havonta végzünk, ezek adatait külön-külön, 1998-tól képfúzióval hasonlítjuk össze. A fenti beavatkozást sz.e. külső besugárzás követheti, vagy előzi meg, ilyenkor a brachytherápiáról mint „boost” (kiegészítő) besugárzásról beszélünk.

2.2.2 - 2.2.5 Az agytörzsi tumorok, meningeomák, pinealomák, acusticus neurinomák ¹²⁵I besugárzásakor lényegében a fentiekkel azonos módszert alkalmaztunk

Gyakorlatunkban rendszeresen végeztünk ¹⁹²Ir, ill LINAC sztereotaxiás pontbesugárzást az Országos Onkológiai Intézetben. Az értekezésben ezen eljárások módszereire nem térünk ki.

2.3 A képfúziós eljárás módszere sztereotaxiás agyműtéteknél

A képfúziós eljárás a CT, ismételt CT, MR, MR spektroszkópia, SPECT, PET stb. képek közül legalább kettő, de néha több együttes megjelenítése egy sztereotacticus (3D) rendszerben, mely a morfológiai és funkcionális adatok együttes megjelenítésén kívül az időbeli eltérések vizsgálatát is lehetővé teszi. A műtét előtt, a műtét alatt és a műtét után végzett vizsgálatok adatai fuzionálhatók. Hazai leírói Emri, Ésik, Repa, Márián és Trón. (18) Az agydaganatok képfúzióval irányított sugárkezelését a BrainLab (Heimstetten, Németország) Target 1.8 szoftverével végeztük Digital alfa munkaállomáson.

Az agydaganatok interstitialis besugárzásának kontrollálására a **képfúziót** nemzetközileg is elsőként vezettük be

2.3.1 Intraoperatív képfúziónál az implantáció után, a beteg koponyájához rögzített sztereotaxiás kerettel újabb CT vizsgálatot végeztünk. A tervezéshez felhasznált CT felvételeket, valamint a katéterek implantációját követően készített kontroll CT felvételeket fuzionáltuk. Így a műtét során végzett CT-CT fúziós vizsgálat lehetőséget adott a verifikációra, amely során **ellenőrizzük a sugárforrások**, azaz az izotóppal felöltött katéterek **térbeli pozícióját**. A katéter helyzete ilyenkor nemcsak az axiális de a „needle view” és a „multiplanar” valamint számításos módokkal is ellenőrizhető. Ha a fúziót követően a katéter valódi pozíciója nem egyezett meg a tervben meghatározottal, a katéter pozícióját korrigáltuk.

2.3.2 A ^{125}I brachyterápia következményeinek volumetriás vizsgálati módszere

A vizsgálatokat 19 low grade gliomás esetben végeztük átlag 14,2 hónappal a ^{125}I szövetközi besugárzás után. A besugárzás tervezést és a képfúziót a BrainLab cég Target 1.19 szoftverével végeztük. Agydaganatok interstitialis besugárzása után kialakult ún. „hármás gyűrű” CT/MR képén meghatároztuk az egyes szeleteken látható nekrozis, reaktív zóna és oedema területét és térfogatát. Ezután sugártervezés izodózis görbéit fuzionáltuk a kontroll CT és MRI képekkel. A nekrozis és az izodózis görbék metszés pontján a leolvasott értékeket átlagoltuk. Meghatároztuk a sugárzást kapott normál agyszövet sugárterhelését, továbbá a dózis eloszlások homogenitására és konformitására jellemző térfogati paramétereket.

2.3.3 A ^{125}I sztereotaxiás brachyterápia és a lineáris gyorsítóval végzett sugársebészeti eljárás dóziseloszlásainak és sugárbiológiai hatásosságának összehasonlítása

Huszonkét betegen, huszonnégy tumor esetében elkészítettük a besugárzás brachyterápiás és LINAC-os terveit is. (Valójában csak az egyik terv szerint történt a betegek besugárzása.) A tervekben a referencia dózis renormalizálása után lehetővé vált a brachyterápiás és LINAC-os tervek céltérfogatra és ép szövetre vonatkozó „dose volume histogram” paramétereinek összehasonlítása. Minden egyes brachyterápiás terv során meghatároztuk, hogy a céltérfogat hány százalékának megfelelő ép agyszövet részesül 8, 12, 20 – 100 Gy besugárzási dózisban. Az azonos céltérfogatokhoz a LINAC-os tervekben visszakerestük a dózisértékeket, majd azokat a „linear-quadratic” (LQ) modell dózis-idő összefüggése alapján „átszámoltuk” brachyterápiás dózissá. Ezáltal a két eljárás dózisa sugárbiológiai szempontból összehasonlíthatóvá váltak.

2.4 A hisztológiai változások vizsgálati módszerei

2.4.1 A craniopharyngeomás ciszta képződés és az ^{90}Y besugárzás utáni zsugorodás mechanizmusának tisztázására szövettani vizsgálatokat végeztünk azokon a betegeken, akiknél biopszia vagy boncolás történt.

A ciszta képződés vizsgálatára a rutin szövettani festéseken kívül mucin-histochemiai reakciókat végeztünk: PAS -reakciót a neutrális mucinok kimutatására, Alcian kék reakciót a savanyú mucinok és high iron diamin (HID) reakciót a szulfomucinok kimutatására. A cisztafal ultrastrukturális vizsgálata TEM-el történt. A cisztabennék fehérjéinek tulajdonságait

a szérumfehérjékével összehasonlítva poliakrilamid gél elektroforesissal és immunelektroforesissal vizsgáltuk. Utóbbinál a gélcsoveket polivalens anti-human szérummal reagáltattuk a fehérje összetétel és megoszlás tanulmányozására. A fehérje frakciókat Coomassie G-250-el festettük.

A ciszták zsugorodását és megsemmisülését a cisztafal kötőszöveti festésével, elsősorban Picrosirius red F3BA festést követő, polarizációs mikroszkópos vizsgálattal vizsgáltuk.

2.4.2 Operált és szövettanilag igazolt **késői agyi sugárnekrózis** patológiai jellemzőit vizsgáltuk. A nekrózis extracerebralis tumorok (pl. nasopharyngealis cc., orbita vagy cranium tumorok) sugárkezelésének nem kívánt szövődményeként jött létre. Kontrollként 29 anaplasztikus glioma miatt besugárzott, 102-198 Gy dózist kapott, később meghalt beteg agyának vizsgálata szolgált. A hisztológiai vizsgálatok hematoxin-eozin, Mallory és elasztika Van Gieson festésekkel történtek.

2.4.3 Hatvan ¹²⁵I –al besugárzott agydaganatos, főként **low grade gliomás** beteg közül 10 elhunyt szekciós anyagában vizsgáltuk a szöveti válasz és ezen belül **a mikroglia/makrofág rendszer** időbeli változásait. A betegek a besugárzás befejezése után 1-60 hónappal haltak meg. A besugárzás dózisa a tumor periferiáján 60 Gy volt. A formalin fixált és paraffinba beágyazott anyagból HE, Mallory PTAH trichrom festések készültek. Immunhisztokémiai vizsgálatokat CD 15, CD 31, CD 34, CD 45, CD 68, karboxipeptidáz M (CPM), HAM56 és HLA-DR ellenanyagokkal végeztünk a besugárzott gliomák körül elhelyezkedő sejt populáció immun fenotípusának meghatározására.

3. A TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA, A TUDOMÁNYÁG FEJLŐDÉSÉNEK ELŐSEGÍTÉSE

3.1 A craniopharyngeomás ciszták ^{90}Y besugárzásának eredményei: Az idegsebészeti műtétekkel kiújuló cisztákat kezeltünk. 60 beteg 73 alkalommal történő intracavitalis ^{90}Y irradiációja után igazoltuk a ciszta zsugorodását.

A craniopharyngeomás **ciszták átlag eredeti térfogatuk 16%-ára zsugorodtak össze azaz térfogatuk átlagosan 84%-kal csökkent.** 33 beteg 88 CT méréssel végzett térfogatmérése alapján a ciszták zsugorodásának időbeli lefolyását vizsgálva elsőként tudtuk azt megállapítani, hogy az ^{90}Y beadása utáni 2-4. hónapban a térfogat átlag 50%-a, 5-6. hónapban 30%-a, 7-8. hónapban 20%-a az eredeti ciszta térfogatnak (95%-os konfidencia intervallummal). 9 hónap után kevés adat állt rendelkezésünkre, innen a görbe adatai nem megbízhatóak.

A craniopharyngeomás ciszták ^{90}Y intracavitalis irradiáció utáni zsugorodásának (időbeli) görbét matematikailag a $V = V_0 \cdot 0.7 \cdot e^{-1.4 \cdot T} + 0.3$ képlet fejezi ki, ahol e az e alapú logaritmus alapszáma, T az idő hónapokban. Teljes zsugorodás esetében a görbét az $V = V_0 \cdot e^{-0.44 \cdot T}$ képlet írja le.

Méréseink szerint a már összezsugorodott ciszta **évek múlva sem kezd újra növekedni.**

A besugárzás előtt és után 55 beteg neuroophthalmológiai statusát (látásélesség, látótér, szemfenék, szemmozgás, agyideg tünetek) tudtuk értékelhetően vizsgálni és elemezni.

Tapasztalataink szerint a **látásjavulás szempontjából az időfaktornak döntő szerepe van,** amit a szemfenéken a látóidegfő állapota jelez. A szem funkcióinak javulása, vagy romlása a kezelés utáni második hét és hatodik hónap között várható.

Craniopharyngeomás ciszták intracavitalis ^{90}Y szilikát kolloiddal történő besugárzását követő **késői komplikációikat** a ciszták anatómiai helyzete alapján pre és retrosellaris csoportokra osztottuk fel. A pre (és supra) sellaris ciszták posztirradiációs komplikációi egyébként szemészet tünetek (5,8%, 3 eset) illetve az artéria carotis interna falának besugárzást követő sclerosisa, fibrosisa (1,6%, 1 eset). A retro (és supra) sellaris elhelyezkedésű ciszták besugárzásának következménye hypothalamus és ponto-mesencephalo-thalamicus laesio lehet (2 eset, 3,2%). Ennek okát a vékonyfalú cisztán kifeszülő és így könnyebben károsodó

vertebrobasilar erek peduncularis circumferentialis és perforáló ágainak (basilar törzs, arteria cerebri posterior P1 szakasza, artéria cerebelli superior thalamoperforata és chorioidea posterior) elzáródása képezi.

Ötvenöt ^{90}Y kolloiddal intracavitalisan besugárzott craniopharyngeomás beteg esetében a legrövidebb **túlélés** az ^{90}Y beadása után 0,4 év volt, a leghosszabb 30 év volt. Az **átlagos túlélés 10,5 év**, median 12,7 év volt. (SD:7,5) Az átlagos túlélés 40 (túl)élő beteg esetében 12,7 (medián 12,2) év, (SD: 7,2), 15 meghalt esetében 5,0 (medián 3.0) év volt. (SD: 5,7). (2 a, b; 3, 5 a, b; 21, 22)

3.2 Agydaganatok képfúzió vezérelt ^{125}I brachytherápiájának eredményei

3.2.1 Inoperábilis gliomákon

Meghonosítottuk a gliomák ^{125}I interstitialis irradiációját inoperabilis low és high grade gliomás betegeken. A módszert a PET vizsgálat eredményeinek bevonásával és a képfúzió vezérléssel tovább fejlesztettük. Folyamatosan elemeztük a szövetközi besugárzást követő túlélést. A tumor és az agy szöveti elváltozásait képalkotó eljárásokkal követtük- ebből terápiás következtetéseket vontunk le.

^{125}I sugárforrással szövetközi besugárzásban részesített gliomás betegek **túlélése**: 42 beteg közül a legrövidebb túlélési idő 3,9 hónap, a leghosszabb 88 hónap volt. Az átlagos túlélés ideje 32,1 (medián 34,4) hónap (SD:22,2). Harminc „low grade glioma” közül a legrövidebb túlélési idő 12, leghosszabb túlélési idő 88 hónap volt. Az átlagos túlélés 40,1 (medián 33,8) hónap volt (SD:21,2). Tizenkét „high grade glioma” legrövidebb túlélési ideje 3,9, leghosszabb túlélési ideje 24,3 hónap volt. Az átlagos túlélés ideje 12,2 (medián 12,3) hónap volt. (SD: 6,1). A kezelt betegek 53%-ban alakult ki akut, illetve heveny „toxikus” mellékhatás. Az oedemát Mannisol- steroid infúzióval sikerült uralni. A betegek 18%-ban a szövetközi besugárzást követően reoperációra került sor. (7, 8 a, b; 9 a, b; 10 a, b; 11, 12, 13)

3.2.2 – 3.2.5 A ^{125}I interstitialis besugárzás különösen sikeres volt **pinealomák, agytörzsi daganatok, recidív meningeomák** esetében. Ezen eredményeket a disszertációban és közleményeinkben részleteztük. (14 a, b; 16 a, b; 18 a, b)

3.3 A képfúzió vezérelt interstitialis besugárzás eredményei

A képfúzió vezérelt interstitialis besugárzás során a sztereotaxiás CT 3D rendszerében jelenítjük meg a CT, MRI, PET képeket. A manuálisan bevitt adatok (tumor kontúr, besugárzás tervek stb.) egyik modalitásról a másikra szabadon átvihetők. Az eljárás alkalmazható a sugárforrás behelyezése előtt, a műtét közben és a posztoperatív időszakban.

3.3.1 Az interstitialis besugárzás előtt végzett képfúzió lehetővé teszi a daganat határainak, azaz a tervezési céltérfogatnak az eddigieknél pontosabb lokalizálását primer tumorokban. A képfúzió bevezetéséig a daganat kontúrjainak meghatározását csak a kontrasztos CT vizsgálat alapján végeztük. A CT és MRI fúzió alapú tervezés **pontosabbá teszi a tervezési céltérfogat (TCT) meghatározását**. A PET fúzió további lehetőséget ad az agydaganatok élő, növekedést mutató részének meghatározásához, különösen oligodendrogliomáknál. Ugyanakkor a tumor, a dózis eloszlás és az izodózis térfogatok, a normál szövetek és a sugárzástól védendő elokvens agyi struktúrák (kritikus szervek) képi adatai 2 és 3D- be átvihetők pld. A CT-n készült besugárzási tervről az MRI vagy a PET képekre. (17)

3.3.2 Intraoperatív képfúzió a sugárforrások elhelyezésének ellenőrzésére

Mi vezettük be a brachytherápiás műtét minőségi ellenőrzésére az **intraoperatív CT-CT képfúziót**. A betegen a műtét befejezése, azaz a katéterek behelyezése és a sebzárás után, közvetlenül a kerettel és markerekkel együtt újabb CT vizsgálatot végzünk. A második CT egyes szeletein jól látható a behelyezett katéter. E képek és a műtéti terv (katéter és izotópok tervezett helye) fúziója után ha a katéter tervezett nyomvonala egybe esik a valós katéterrel vagy katéterekkel, akkor a lokalizáció korrekt, de szükség esetén lehetőség nyílik a sugárforrás behelyezésekor fellépő esetleges pontatlanság korrigálására, a katéter mélységének néhány milliméteres igazítására.

A 70 esetben elvégzett képfúziót követően 14 esetben (20%) kellett a beültetett katéterek helyzetén változtatni. A korrigálás előtti referencia dózis a daganattérfogatok átlag 75,8% -át (69,1 – 94%) sugarazta be, ami 16,6% -al elmaradt a tervezetthez képest (átlag 92,4%, 87,9 – 98,3%). A korrigálás előtti és a tervezett térfogati paraméterek értékei között szignifikáns volt az eltérés. ($p < 0,01$). Az implantáció után a katéterek pozíciójának korrigálása előtt az ép szövetek DVH átlagértéke 86,4% (35 – 195) volt, ami 10,4%-kal meghaladta a tervek alapján meghatározott 76% átlagértéket (32,7 – 192,3%). Az eltérés itt is szignifikáns volt ($p < 0,01$).

A szövetközi besugárzás intraoperatív CT-CT fúziós ellenőrzése lehetővé tette a sugárforrást tartalmazó **katéter diszlokációjának felderítését és korrigálását**, így az eljárás pontosabbá és megbízhatóbbá vált - **javult a besugárzás konformalitása**. (17)

3.3.3 Az interstitialis besugárzás után végzett képfúzió jelentősége

A szövetközi besugárzást követően hónapokkal, évekkel az a klinikai kérdés, hogy a panaszokkal visszatérő beteg **daganata kiújult vagy a nekrotizált** daganat és az azt övező oedema okoz térszűkületet. A besugárzás következményei, azaz a nekrózis, a peritumoralis gyulladás és oedema együtt vizsgálhatók a tervezési céltérfogattal és az izodózis görbéekkel. Látható pld., hogy a recidíva a nem besugárzott területből indul ki, vagy a nagy dózissal besugárzott területen belül észlelt elváltozás nekrózis és nem recidíva.

3.3.3.1 Gliomák ¹²⁵I brachyterápiája utáni változások volumetriás elemzésének eredményei

A referencia dózis térfogathoz viszonyítva a tumor-nekrózis térfogata 40,9%, a reaktív zóna 47,1%, az oedema 367,7% volt. A tumor térfogathoz viszonyítva a tumor nekrózis térfogata 68,1%, a reaktív zóna 81,7%, az oedema 604,8% volt. A nekrózis felületén átlag 79,1 Gy dózis értéket észleltünk a besugárzás után, azaz a nekrózis és reaktív zóna határa 79,1 Gy értéknél alakult ki. Ami az ép agyszövet besugárzását illeti pld. egy átlagos 10.4 cm³ térfogatú glioma besugárzásakor a daganat körül 5-7 cm³ normál agyszövet kapott 60-70 Gy dózisú besugárzást. Az átlagos homogenitási és konformitás index 0,24, ill. 0,57 volt.

3.3.4 ¹²⁵I brachyterápiás és sztereotaxiás LINAC sugársebészeti besugárzási tervek dozimetriai összehasonlításának eredményei

1. Magasabb dózisoknál (40-100 Gy brachyterápiás dózis, ami 11,6 – 19,2 Gy LINAC-os dózissal felel meg), **a brachyterápiás besugárzás szignifikánsan kíméletesebb az ép agyszövetre** nézve, mint a LINAC-os besugárzás. Szabálytalan alakú céltérfogatoknál a különbség a két besugárzási eljárás közt már (20 és 30 Gy brachyterápiás dózissal, ami 6,3 és 8,9 Gy LINAC-os dózissal felel meg, 3-4. csoport) alacsonyabb dózissal is megfigyelhető, de nem szignifikáns.

2. Szabályos alakú céltérfogatoknál (8 Gy brachyterápiás dózissnál, ami 2,6 Gy LINAC-os dózissnak felel meg), a LINAC besugárzás szignifikánsan kíméletesebb az ép agyszövetre nézve, mint a brachyterápiás besugárzás.

3. A brachyterápiás besugárzási terveknel **jobb konformalitást értünk el**, mint a LINAC-os terveknel, de a különbség nem volt szignifikáns.

4. Ami a **dózishomogenitást illeti, a LINAC-os besugárzás szignifikánsan jobbnak** bizonyult, mint a brachyterápia ($p < 0,01$). Ugyanakkor a brachyterápia nagyobb dózisinhomogenitásának következménye, hogy a céltérfogat centrális részére nekrotizáló dózist lehet kiszolgáltatni.

A ^{125}I brachyterápia és a LINAC sugársebészeti eljárás dóziseloszlásainak és sugárbiológiai hatásosságának összehasonlítására először tettünk kísérletet. (15 a,b)

3.4 Hisztológiai elváltozások

3.4.1 A craniopharyngeomás ciszta képződés mechanizmusa

Szeifert Györggyel végzett vizsgálataink szerint **a craniopharyngeomás cisztabennék termelődéséhez** a sejtek exfoliációján és keratin, koleszterin átalakuláson kívül **a nyáktermelés és az ereken keresztüli transzsudáció is hozzájárul.** (6)

3.4.2 Az ^{90}Y besugárzás következménye: a ciszta zsugorodás mechanizmusa

A patológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy az ^{90}Y sugárzó energiája **elpusztítja a ciszta hámbélését**, megakadályozva ezzel a további cisztabennék termelődést és a tumor expandáló növekedését. Az irradiáció hatására **a ciszta falában hegesedés alakul ki.** A hegyszövet kontrakcióra hajlamos. A ciszta falban provokált irradiációs fibrosis a bélelő laphám destructiójával és a vascularis elváltozásokkal együtt magyarázatul szolgálhat a ciszta zsugorodására és a folyadéktermelés megszűnésére. (4 a, b)

3.4.3 A késői radionekrózis szövettani vizsgálatának eredményei

Késői agyi sugárnekrózis miatt műtetre került betegek „kontrolljaként” 29 glioma miatt besugárzott, 102-198 Gray levegődózt kapott, később meghalt beteg agyát részletes patológiai vizsgálatnak vetettük alá. Utóbbiakban szövettanilag radionekrózis jeleit nem tudtuk igazolni. Ugyanakkor, ezek a betegek közel azonos sugárdózt kaptak, mint a késői agyi sugár nekrózisban szenvedő betegek. Ebből is következik, hogy a késői agyi sugárnekrózis kialakulásában a kapott **magas dózison kívül egyéb (jelenleg még ismeretlen) tényezők** szerepe is fontos lehet. (1 a, b)

3.4.4 A mikroglia/makrofag rendszer reakciója gliomák interstitialis ^{125}I besugárzása hatására létrejövő szöveti válaszban. Eredmények 1 hónappal a besugárzás után nekrotikus zóna, friss koagulációs nekrosis alakult ki a 79,1 Gy izodózis felületen belüli területeken. Reaktív zóna ebben az időben még nem volt, de elszórtan interstitialis és perivascularis CD 68 pozitív makrofagok jelentek meg a környező agyszövetben.

6 hónappal a ^{125}I besugárzás után a nekrosis körül kialakul a mikroglia, makrofág zóna, melyet az érproliferációs illetve a reaktív gliotikus gyűrű vesz körül.

60 hónappal a besugárzás után a nekrosis középső része elfolyósodott, colliquálódott és cisztássá vált. A mikroglialis gyűrűt lekerekedett, végstádiumban levő (HLA-DR és CD 31 pozitív) makrofágok váltották fel. A reaktív zónát astrocyta gliózis jellemezte (a vascularis proliferáció és a CD 68 pozitív makrofágok hiányoztak) (20).

3.5 A tudományos eredmények összefoglalása

Az agydaganatok brachytherápiájára új módszereket dolgoztam ki, és folyamatosan fejlesztettem azokat. A beavatkozások egy részét a nemzetközi irodalomban elsőként, ill. részben elsők között ismertettem bel és külföldön is elismert eredménnyel.

3.5.1 Új megállapításaim craniopharyngeomás ciszták ^{90}Y szilikát intracavitalis besugárzásával kapcsolatosan. Az eljárás meghonosítása után nemzetközileg is elsők között mutattuk ki, hogy a cisztás és különösen a recidív craniopharyngeomás ciszták intracavitalis ^{90}Y szilikát kolloiddal történő irradiációja a **cisztatérfogat 80%-os csökkenését eredményező**, kis megterhelést jelentő eljárás. **Eredménye tartós.** Az ^{90}Y beadása utáni 2-4. hónapban a ciszta térfogat átlag 50%.-a, 5-6. hónapban 30%.-a, 7-8. hónapban 20%.-a volt az eredeti köbtartalomnak, 95%-os konfidencia intervallummal. A craniopharyngeomás ciszták ^{90}Y intracavitalis irradiáció utáni zsugorodásának **időbeli lefolyásának görbét, matematikailag az általunk megállapított $V = V_0 \cdot 0.7 \cdot e^{-1.4 \cdot T} + 0.3$ képlet** fejezi ki, ahol e az e alapú logaritmus alapszáma, T az idő hónapokban. Teljes zsugorodás esetében a görbét a **$V = V_0 \cdot e^{-0.44 \cdot T}$ képlet** írja le. A neuro-ophtalmológiai tünetek elemzése alapján megállapítottuk, hogy az időben történő beavatkozás e betegség kezelésénél is követelmény. A neuro-ophtalmológiai tünetek elemzése alapján megállapítottuk, hogy csak **ép papilla vagy legfeljebb temporalis decoloratio esetén várható jó prognózis.** Papilla atrophianál a folyamat már irreverzibilis. A ^{90}Y beadását követő részleges oculomotorius paresis esetén nem ismételt ^{90}Y adása vagy idegsebészeti műtét, hanem várakozás a teendő.

3.5.2 Meghonosítottuk az **inoperabilis gliomák, agytörzsi daganatok, meningeomák, pinealis parenchimalis daganatok, acousticus neurinomák sztereotaxiás ¹²⁵I interstitialis 3D besugárzását**. Folyamatosan elemeztük a szövetközi besugárzást követő túlélést. A tumor és az agy szöveti elváltozásait képalkotó eljárásokkal követtük- ebből terápiás következtetéseket vontunk le.

3.5.3 A képfúziót nemzetközileg elsőként alkalmaztam agydaganatok sztereotaxiás képfúzió vezérelt brachytherápiájára.

a) Az agydaganatok „state-of-the art” ellátása magába foglalja többfajta képalkotó eljárás (CT, MR, PET) együttes alkalmazását a daganatok lokalizálására; valamint a 3D besugárzás-tervező szoftverek alkalmazását, célpont és céltérfogat optimalizálás, dóziseloszlás és besugárzás konformitásának optimalizálására.

b) Nemzetközileg elsőként vezettük be agydaganatok sztereotaxiás brachytherápiás műtéteinek minőségi ellenőrzésére az **intraoperatív CT-CT képfúziót** az izotópokkal feltöltött katéterek térbeli pozíciójának ellenőrzésére. Ha a katéter valódi pozíciója nem egyezett a tervben meghatározottal, a katéter pozícióját, és ezzel a besugárzás pontosságát korrigáltuk. A katéterek és sugárforrások behelyezésének és korrigálásának számos technikai feltételét dolgoztuk ki.

c) Gliómák sugárkezelésénél az interstitialis besugárzás okozta képalkotó eljárásokkal kimutatható **térfogat változásokat (nekrózis-reaktív gyűrű és oedema térfogat) a daganat nekrozist létrehozó dózis megállapítását és a dozimetriai tervezés adatait nemzetközileg is először tettük mérhetővé.**

3.5.4 A ¹²⁵I brachyterápia és a LINAC sugársebészeti eljárás dóziseloszlásainak és sugárbiológiai hatásosságának összehasonlítására először tettünk kísérletet.

a, Magasabb dózisoknál (40-100 Gy brachytherápiás dózis, ami 11,6 – 19,2 Gy LINAC- os dózishoz felel meg) a brachytherápiás besugárzás **szignifikánsan kíméletesebb az ép agyszövetre nézve**, mint a LINAC besugárzás. Szabálytalan alakú céltérfogatoknál a különbség a két besugárzási eljárás közt már (20 és 30 Gy brachytherápiás dózishoz, ami 6,3 és 8,9 Gy LINAC- os dózishoz felel meg) alacsonyabb dózishoz is megfigyelhető, de nem szignifikáns. A brachytherápiás besugárzási terveknel **jobb konformitást** értünk el, mint a LINAC-os terveknel, de a különbség nem volt szignifikáns.

b, Ami a **dózishomogenitást** illeti, a **LINAC-os besugárzás** szignifikánsan **jobb**nak bizonyult, mint a brachyterápia ($p < 0,01$). Ugyanakkor a brachyterápia nagyobb dózis-

inhomogenitásának következménye, hogy a céltérfogat centrális részére nekrotizáló dózist lehet kiszolgáltatni.

3.5.5 Késői agyi sugárnekrózis miatt műtetre került betegek „kontrolljaként” 29 anaplasztikus glioma miatt besugárzott, 90 -173.5 Gy levegődózt kapott, később meghalt beteg agyát részletes patológiai vizsgálatnak vetettük alá. Utóbbiakban szövettanilag radionekrózis jeleit nem tudtuk igazolni. Ugyanakkor, ezek a betegek közel azonos sugárdózt kaptak, mint a késői agyi sugár nekrózisban szenvedő betegek. Ebből is következik, hogy a késői agyi sugárnekrózis kialakulásában a kapott magas dózison és az időfaktoron kívül **egyéb (egyelőre ismeretlen) tényezők szerepe is fontos** lehet.

3.5.6 Az ^{90}Y β besugárzás végső eredménye a craniopharyngeomás ciszta tartalom újratermelődésének megakadályozása és a ciszta zsugorodása (sugárfibrózis). E mechanizmus elemzéséhez fontos tudni, hogy miért alakul ki ciszta a craniopharyngeomában. Szeifert Györggyel végzett vizsgálataink szerint **a craniopharyngeomás cisztabennék termelődéséhez a nyáktermelés és az éren keresztüli transzsudáció is hozzájárul**. A ciszta falban provokált sugárfibrózis a vascularis elváltozásokkal együtt magyarázatul szolgálhat a ciszta zsugorodására.

3.5.7 Humán anyagon a besugárzott és nekrotizált daganatszövet körüli mikroglia makrofág reakciót hisztokémiai módszerekkel vizsgáltuk. A besugárzás utáni **korai fázisban** a nekrotizált daganatszövet eltávolítását **migráló makrofágok** végzik. A **kialakult** (established phase) **reaktív zónában** a nekrozist **belső aktivált mikroglia/makrofág gyűrű övezi, melyet érproliferációs zóna és széles reaktív gliózis vesz körül**. A **krónikus** (burned out) fázisban a nekrozis elfolyósodik, **végstádiumban levő makrofágok és astrocyta gliózis** veszi körül, mely a központi idegrendszerben a nekrozis körüli **hegesedésnek** felel meg.

3.5.8 Az eredmények „összefoglalása” a klinikai gyakorlat szempontjából

A brachyterápia előnye, hogy összehasonlíthatatlanul **költséghatékányabb**, mint a ^{60}Co Gamma Kés vagy a sztereotaxiás sugársebészeti eljárás. CT-MR-PET stb. adatok alapján **pontosabb a céltérfogat kijelölése**. A biopszia és a besugárzás **egy ülésben végezhető** el. Az **ép agyszövet sugárterhelése kisebb**, mint a külső besugárzásoknál. A daganatra adott **dózis magasabb lehet**, mint a külső besugárzásnál. **Ellenőrizhető és igazítható** a sugárforrások elhelyezése. Pontosabban **elemezhető a daganat kiújulásával kapcsolatos teendők**.

Izotóp behelyezéssel műtéteink a **minimálisan invazív eljárások** kritériumának minden tekintetben megfelelnek. Az eljárás gyors, vérvesztéssel egyáltalán nem jár, a betegek altatást és intenzív osztályos kezelést nem igényelnek, így olcsóbb a beteg ellátása. A beavatkozás a haj levágása nélkül végezhető, kozmetikai defektus átmenetileg sincs, nagyobb a jó klinikai állapotban kibocsátottak aránya, így gyorsabb a beteg reszocializációja.

A műtétek nagy részét a „legnehezebben kezelhető”, idegsebészeti már többször operált, de kiújult vagy inoperabilis betegeken végeztük. A **morbiditás és mortalitás elhanyagolhatóan alacsony** volt anyagukban.

4. A MUNKA TÉMAKÖRÉBŐL KÉSZÜLT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE:

A TUDOMÁNYOS FOKOZAT MEGSZERZÉSE ELŐTT

1. a. **Julow J**, Slowik F, Kelemen T, Gorács I: Az agy postirradiations necrosis. Ideggyógyászati Szemle 30:529-539, 1977.
b. **Julow J**, Slowik F, Kelemen I, Gorács I: Late post Irradiation necrosis of the Brain. Acta Neurochirurgica (Wien) 46:135-50, 1979. **IF: 0.594**

A TUDOMÁNYOS FOKOZAT MEGSZERZÉSE UTÁN

2. a. **Julow J**, Lányi F, Hajda M, Sinkovics M, Arany I, Tóth Sz, Pásztor E.: A craniopharyngeomák cysták üregi sugárkezelése ⁹⁰Yttrium szilikát kolloiddal. Ideggyógyászati Szemle (Wien) 38:5-13, 1985.
b. **Julow J**, Lányi F, Hajda M, Sinkovics M, Arany I, Tóth Sz, Pásztor E: The Radiotherapy of Cystic Craniopharyngeoma with, Intracystic Installation of ⁹⁰Y Silicate colloid. Acta Neurochirurgica 74:94-99, 1985. **IF: 0.866**
3. **Julow J**, Drasny G, Hajda M, Sinkovics M, Tóth Sz, Pásztor E: Use of Microcomputer of Intracavitary Radiotherapy of Cystic Craniopharyngiomas with Yttrium-90 silicate colloid (Hung.) Ideggyógyászati Szemle 40:547-552, 1987.
4. a. Szeifert Gy, **Julow J**, Slowik F, Bálint K, Lányi F: Pathológiai elváltozások cysticus craniopharyngeomákban üregi ⁹⁰Yttrium izotópkezelést követően. Magyar Onkológia XXXI. 4:223-229, 1987.
b. Szeifert G, **Julow J**, Slowik F, Bálint K, Lányi F, Pásztor E: Pathological changes in cystic craniopharyngiomas following intracranial ⁹⁰yttrium treatment. Acta Neurochirurgica 102:14-18, 1990. **IF: 0.586**
5. a. **Julow J**, Lányi F, Hajda M, Sinkovics M, Szeifert Gy, Tóth Sz, Pásztor E: Further Experiences in the Treatment of Cystic Craniopharyngiomas with ⁹⁰Yttrium Silicate Colloid. Acta Neurochirurgica Suppl.42:113-119, 1988.

- b. **Julow J**, Lányi F, Hajda M, Szeifert G, Simkovits M, Pásztor E: Cisztás craniopharyngeomák intracavitalis ⁹⁰ ittrium szilikát kolloid kezelése. Orvosi Hetilap 26:1367-1375, 1989.
6. Szeifert GT, **Julow J**, Szabolcs M, Slowik F, Bálint K, Pásztor E: Secretory Component of Cystic Craniopharyngiomas: A Mucino-Histochemical and Elektron-Microscopic Study. Surg Neurol 36:286-293, 1991. **IF: 0.664**
 7. Major T, **Julow J**. : Inoperabilis agydaganatok stereotaxiás technikával végzett interstitialis brachyterápiájának dozimetriája. Magyar Onkológia 42:39-44, 1998.
 8. **Julow J**, Major T, Sági S, Valálik I, Hável J, Kiss T, Somogyi A, Németh Gy: Agydaganatok brachyterápiája (interstitialis irradiációja) CT vezérelt stereotaxiás célzással beültetett ¹²⁵Jód izotóppal. Ideggyógyászati Szemle 52(1-2):35-43, 1999.
 9. **Julow J**, Major T, Valálik I, Sági S, Mangel L, Hável J, Kiss T, Németh Gy, Somogyi A, Várallyai Gy, Solymosi D, Emri M, Trón L: .Képfúzióval és elektronikus atlaszokkal végzett lokalizálás "low grade " gliomák stereotaxiás interstitialis ¹²⁵Jód besugárzásánál és funkcionális agyműtételnél Ideggyógyászati Szemle 52(5-6):231-233, 1999.
 10. a. **Julow J**, Major T, Pongrácz F, Valálik I, Sági S, Emri M, Mangel L, Hável J, Kiss T, Trón L, Várallyai Gy, Solymosi D, Németh Gy: A képfúzió szerepe stereotaxiás agyműtételnél, különös tekintettel a gliomák szövetközi besugárzására. Ideggyógyászati Szemle 54:77-86, 2001.
 - b. **Julow J**, Major T, Emri M, Valálik I, Sági S, Mangel L, Németh Gy, Trón L, Várallyai Gy, Solymosi D, Hável J, Kiss T: The advantages of Image Fusion in Stereotactic Brachytherapy of Brain Tumours Acta Neurochirurgica (Wien) 142: 1253-1258. 2000. **IF: 0.817**
 11. Mangel L, **Julow J**, Major T: Elsődleges agydaganatok CT-alapú 3D konformális sugárkezelése: külső és szövetközi besugárzási lehetőségek hazánkban. Orvosi Hetilap 141:1703-9, 2000.
 12. **Julow J**, Major T, Pongrácz F, Valálik I, Sági S, Emri M, Mangel L, Hável J, Kiss T, Trón L, Várallyai Gy, Solymosi D, Németh Gy: Gyermekkori agydaganatok szövetközi besugárzása CT és képfúzió vezérléssel. Pediáter 11(1):61-63, 2002.
 13. Mangel L, **Julow J**, Major T, Hável J, Lövey J, Viola Á, Somogyi A, Németh Gy: A szövetközi boost besugárzás és az eltérő frakcionálás mint új dózis eszkalációs lehetőségek a glioblastoma multiforme sugárkezelésében. Orvosi Hetilap 5:223-229, 2003.
 14. a. Viola Á, Major T, Valálik I, Sági S, Mangel L, Spellenberg S, Hável J, **Julow J**: Akusztikus neurinoma kezelése képfúzió vezérelt szövetközi ¹²⁵Jód-izotóp besugárzással. Új műtéti eljárás. Ideggyógyászati Szemle 56:309-315, 2003.
 - b. Viola Á, Major T, Mangel L, Németh Gy, **Julow J**: Brachytherapy of Vestibular Schwannomas. Report of three cases. Minim Invas Neurosurg 47:1-4, 2004. **IF:0.752**

15. a. Viola A, Major T, Nemeth G, **Julow J**: Comparison of Iodine-125 Stereotactic Brachytherapy and LINAC Radiosurgery Modalities for Brain Tumors. J Jpn Soc Radiol Oncol, Suppl 1 pp.150, 2004.
 b. Viola Á, Major T, **Julow J**: Comparison of ¹²⁵Iodine stereotactic brachytherapy and LINAC radiosurgery modalities on physical dose distribution and radiobiological efficacy Radiation Research 165(6):695-702, 2006. **IF: 3.228**

16. a. **Julow J**, A Viola, T Major, I Valálik, S Sági, L Mangel, RB Kovács, I Repa, G Bajzik, G Németh: Interstitial irradiation of brainstem tumours. (Agytörzsi daganatok szövetközi besugárzása). Ideggyógyászati Szemle 57(1-2):30-35, 2004.
 b. **Julow J**, T Major, Á Viola, I Valálik, S Sági, L Mangel, BR Kovács, I Repa, G Bajzik, NZ Takácsi, Gy Németh: Iodine-125 Brachytherapy of Brain Stem Tumors Strahlentherapie und Onkologie 7:449-454, 2004. **IF: 3.121**

17. Viola Á, Major T, **Julow J**: The importance of postoperative CT fusion verification of stereotactic interstitial irradiation for brain tumors. International Journal of Radiation, Oncology, Biology and Physic 60:322-328,2004. **IF: 4.297**

18. a. **Julow J**, Viola Á, Major T, Valálik I, Sági S, Mangel L, Kovács RB, Hável J, Kiss T: Két pinealoblastomás beteg 125-jód-brachyterápiája során nyert tapasztalatok és irodalmi áttekintés. Ideggyógyászati Szemle. 58: 254-262. 2005
 b. **Julow J**, Viola Á, Major T: Review of Radiosurgery of Pineal Parenchymal Tumors Long Survival following ¹²⁵Iodine Brachytherapy of Pinealoblastomas in 2 cases. Minim Invas Neurosurg 49:276-281, 2006. **IF:0.752**

19. a. **Julow J**, Viola Á, Major T, Mangel L, Bajzik G, Repa I, Sági S, Valálik I, Emri M, Trón L, Németh Gy: Térfogatváltozások agydaganatok 125-jód-izotópos brachyterápiája után. Ideggyógyászati Szemle 58:130-132. 2005
 b. **Julow J**, Major T, Mangel L, Bajzik G, Viola A: Image fusion analyzed volumetric changes after interstitial low dose rate Iodine-125 irradiation of supratentorial low grade gliomas, Radiation Research **167**: (4) 438-444 (2007) **IF:3,099**

- 20.**Julow J**,Szeifert Gy, Bálint K, Nyáry I, Nemes Z: The role of microglia/macrophage system in the tissue response to I-125 interstitial brachytherapy of cerebral gliomas. Neurological Research **29**: (3) 233-238 (2007) **IF: 1,573**

- 21.**Julow J**, F Lányi, M Hajda, György T Szeifert, K Bálint, G Drasny, E Pásztor, Fedorcsak I, K Borbély, I Nyáry: Treatment of Cystic Craniopharyngiomas with 90 Yttrium silicate colloid in the last 20 Years. Neurosurg.Focus (Journal of Neurosurgery) E-JOURNAL-peer-reviewed 3:1-6, 1997 .

22. **Julow J**, Backlund EO, Lányi F, Hajda M, Bálint K, Nyáry I, Szeifert GT: Long-term Results and Late Complications Following Intracavitary Yttrium-90 colloid Irradiation of Cystic Craniopharyngiomas.Neurosurgery. **Neurosurgery 61**: (2) 288-296 (2007) IF: 2.692

Tudománymetriai adatok: Az értekezésben szereplő közlemények impakt faktora: 23,041
 Összegzett impakt faktor: 34,73 Független hivatkozások száma: 218

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Családomnak, néhai szüleimnek és Viktor bátyámnak a magyar irodalomtörténet akadémiai doktorának, akik személyes segítséggel illetve példamutatásukkal motiválták munkámat.

Backlund E.O. (Stockholm, Bergen), Mundinger F. (Freiburg), Zamorano L. (Detroit), néhai Iwabuchi T. és Suzuki S. (Hiroszaki, Japán) professzoroknak tanulmányi utaim alatt nyújtott szakmai útmutatásaikért.

Pásztor Emil akadémikusnak, tanáromnak szakmai tanácsaiért és példamutatásáért. Nyáry István professzornak törekvéseim baráti támogatásáért. A Szent János Kórház, Budai Egészségügyi Regionális Centrum menedzsmentjének a brachyterápiás kezelések feltételeinek biztosításáért.

Németh György professzornak, az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztálya korábbi osztályvezetőjének, és Fodor János jelenlegi osztályvezetőnek, és Kásler Miklós professzornak, az Országos Onkológiai Intézet főigazgatójának a Sugárterápiás Osztállyal történő együttműködés támogatásáért. Major Tibornak az Országos Onkológiai Intézet fizikusának és Mangel László onkológus főorvosnak, több közös publikációt eredményező szakmai és tudományos együttműködéséért, mely hozzájárult az értekezés elkészítéséhez.

Dolgozataim szerzőtársainak az évtizedeken át tartó együttműködésért. Ők: feleségem Bálint Katalin, Szeifert György, Lányi Ferenc, Hajda Márta főorvosok az OITI-ben, valamint Sági Sarolta a Szent János Kórházban.

A disszertáció anyagának összegyűjtéséhez nyújtott segítségéért Prof. Trón Lajos és Emri Miklós fizikusoknak a DEOEC PET Laboratóriumában, Bajzik Gábor és Repa Imre főorvosoknak Kaposvárott.

Osztályomon dolgozó orvos kollégáknak, nővéreknek, a Szent János Kórház Röntgen osztály munkatársainak és különösen az idegsebészet kis számú, de lelkes műtőszemélyzetének erőn felüli munkájukért, megértő segítségükért.

Külön fejezem ki köszönetemet munkatársamnak, a felvidékről érkezett Viola Árpád Ph. D. hallgatónak, töretlen lelkesedéséért és szorgalmáért, mely példa legyen a fiatal hazai orvosok számára.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.